

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre PETIT

Né le 30 juin 1912, à Lavaveix-les-Mines (Creuse)

ÉTUDE SUR LE MODE D'ACTION
ET SUR
L'EMPLOI THÉRAPEUTIQUE
DES LYMPHAGOGUES

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre PETIT

Né le 30 juin 1912, à Lavaveix-les-Mines (Creuse)

ÉTUDE SUR LE MODE D'ACTION
ET SUR
L'EMPLOI THÉRAPEUTIQUE
DES LYMPHAGOGUES

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

DOYEN... TIFFENEAU

1. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HASARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE.....	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY.....	Pathologie médicale.
BÉNARD (H.) ..	Pathologie médicale.
BERNARD (E.) ..	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.) ..	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
COSTE.....	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK.....	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES..	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES ...	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.

MM.

LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL ..	Obstétrique.
LAROCHE (G.)..	Pathologie médicale.
LAVIER.....	Parasitologie.
LELONG.....	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LÉVY....	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie
MÉNÉGAUX...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET....	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS..	Pathologie chirurgi cale.
PIÉDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD.....	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT..	Physiologie.
GUÉNIOT.....	Obs étrique.
HEITZ-BOYER...	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS....	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER.....	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie
SCHWARTZ.....	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL.....	Obstétrique.

IV. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN.		BROcq.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT			
(Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	} Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA GRAND-MÈRE

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Bien faible témoignage de ma gratitude et de ma profonde affection.

A MON BEAU-FRÈRE, A MA SŒUR

En remerciement de l'affectueuse bonté qu'ils n'ont cessé de me témoigner.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Commandeur de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine
Professeur à la Faculté de Paris
Médecin des Hôpitaux

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommage de reconnaissance.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT
MONSIEUR LE DOCTEUR ECALLE
MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE
MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIEN
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ COSTE

A MES MAÎTRES
DANS LES HOPITAUX DE CLERMONT-FERRAND

ÉTUDE SUR LE MODE D'ACTION ET SUR L'EMPLOI THÉRAPEUTIQUES DES LYMPHAGOGUES

AVANT-PROPOS

La circulation lymphatique a toujours fait figure de parente pauvre à côté de la circulation sanguine. Alors que cette dernière est l'objet de préoccupations constantes de la part du médecin, la circulation lymphatique a toujours été négligée. Sa physiologie renferme encore de nombreux points inconnus, sa pathologie n'existe pour ainsi dire pas. Nous verrons cependant que l'appareil lymphatique, présent partout, entoure les cellules d'un réseau important. Il n'est pas exagéré de dire que les cellules de l'organisme baignent dans la lymphe, alors qu'elles n'ont que des contacts lointains avec le sang. L'intensité de cette circulation est considérable et, si sa rapidité n'est pas comparable avec celle du courant sanguin, elle est en rapport bien plus intime avec les conditions locales de la nutrition des tissus.

Il ne nous semble pas douteux qu'une connaissance plus approfondie de la circulation lymphatique fournira des renseignements importants sur les problèmes si controversés des œdèmes, de l'imbibition tissulaire,

de la perméabilité vasculaire, de la régulation extrarénale de la diurèse, etc.

Il ne nous appartient pas ici d'apporter des faits nouveaux sur la circulation lymphatique. Nous avons seulement étudié les médicaments qui expérimentalement semblent avoir une influence excitante sur cette circulation. L'action lymphagogue de ces médicaments est indépendante de leur effet sur la circulation sanguine, ce qui prouve à quel point le courant lymphatique fonctionne selon un régime autonome. Probablement, non seulement la circulation lymphatique est indépendante dans une large mesure de la circulation sanguine, mais aussi la circulation lymphatique de chaque territoire s'effectue pour son propre compte. De sorte que lorsqu'on observe l'action lymphagogue d'une substance par son influence sur l'écoulement de la lymphe au niveau du canal thoracique, rien ne prouve que le cours de la lymphe soit modifié dans tous les territoires.

Si l'on peut dire que la circulation sanguine constitue un lien entre les différents organes, la circulation lymphatique, elle, ne constitue que la voie de drainage. La première serait comparable à ces fleuves qui traversent les provinces et les pays, en commandant les échanges, alors que la seconde est semblable à ces petites rivières qui n'appartiennent qu'à une région, mais qui reflètent toute la vie de celle-ci.

Une des causes de la difficulté d'étudier la circulation lymphatique est précisément le fait que celle-ci ne forme pas une unité. Il n'y a pas une circulation

lymphatique, mais il y en a autant qu'il y a de grands courants de lymphe.

*
* *

Nous avons adopté pour notre travail le plan suivant :

- 1° Liquide lacunaire et circulation lymphatique.
 - 2° Régulation de la circulation lymphatique.
 - 3° Les médicaments lymphagogues.
 - 4° Troubles de la circulation lymphatique.
 - 5° Œdèmes et lymphagogues.
 - 6° Action diurétique et action lymphagogue.
-

CHAPITRE I

Liquide lacunaire et circulation lymphatique.

On sait que les cellules de l'organisme baignent dans un liquide, appelé liquide interstitiel ou liquide lacunaire (Achard). Les caractères physico-chimiques de ce liquide, ainsi que ses constituants, sont variables d'un tissu à l'autre et, dans un même tissu, d'un moment à l'autre. Cette variabilité contraste avec la constance remarquable du sang.

Ce liquide lacunaire a fait l'objet d'études nombreuses et importantes, mais on est loin de le connaître au point de vue de sa formation et au point de vue des facteurs qui en déterminent la composition. Le liquide lacunaire constitue un milieu intermédiaire entre les cellules et le sang. Les matériaux nutritifs, résorbés par l'intestin, transformés par le foie, sont ensuite véhiculés par le sang. D'ici, ils passent dans le liquide intercellulaire dans lequel les cellules les puisent au fur et à mesure de leurs besoins. Inversement, les déchets cellulaires passent d'abord dans le liquide lacunaire dans lequel ils sont

repris d'une part par le courant sanguin, d'autre part par la circulation lymphatique.

Les problèmes essentiels sont donc les suivants : facteurs de la composition du liquide lacunaire, conditions de son drainage, troubles apportés par sa stase et causes de cette stase. Nous allons envisager brièvement ces problèmes avec les quelques données que nous en possédons aujourd'hui et surtout en montrant les lacunes de nos connaissances.

Le liquide lacunaire pourrait être comparé à un de ces lacs qui sont traversés par un fleuve, mais qui aurait aussi une voie de drainage moins intense constituée par quelques ruisseaux lents. Le fleuve correspond à la circulation sanguine, le ruisseau au courant lymphatique. La composition chimique des eaux dépendrait alors de celle qu'apporte le fleuve et aussi du sol qui constitue le fond du lac avec lequel il doit se faire des échanges incessants.

La composition chimique du liquide lacunaire dépend de deux séries de facteurs : les substances apportées par le sang et rejetées par les cellules et, d'autre part, les substances drainées par le sang, les lymphatiques, et absorbées par les tissus.

On sait que le liquide lacunaire n'a pas la même composition que le plasma sanguin : il est beaucoup moins riche en protéines et en substances grasses. Selon Achard, les liquides lacunaires ne renferment que de 0,3 à 0,6 % des protéines du sang et seulement 0,036 % des graisses. Par contre, la plupart des substances cristalloïdes se trouvent au même taux

dans les deux liquides. Le liquide lacunaire pourrait donc être considéré comme une sorte de dialysat du plasma.

En dehors du facteur physico-chimique de la perméabilité cellulaire et vasculaire, la composition du liquide lacunaire dépend également d'un facteur mécanique, de la pression dans les capillaires. Le rôle de cette pression semble cependant assez accessoire à la condition qu'elle égale la pression osmotique des protéines plasmatiques (11,5 cm³ d'eau, soit environ 1 cm³ de mercure). L'influence de la pression ne se fait sentir qu'au moment où elle devient inférieure à ce chiffre, ce qui est tout à fait exceptionnel (Landis).

L'autre source des constituants chimiques du liquide interstitiel est le tissu qui y baigne. Il est donc normal que la constitution du liquide varie avec la nature du tissu et avec l'état physiologique ou pathologique de celui-ci. En particulier, lorsque les cellules sont lésées et, de ce fait, leur perméabilité est augmentée, le liquide lacunaire s'enrichit en protéines. Nous verrons la signification de ce fait pour l'action lymphagogue.

Nous avons vu d'autre part que le drainage du liquide lacunaire se fait par deux grandes voies, les capillaires sanguins et les capillaires lymphatiques. La part de ces derniers, malgré que leur fonctionnement soit très mal connu, paraît beaucoup plus importante que celle des capillaires sanguins. Lewis a montré que du sérum de cheval injecté sous la

peau d'un chien peut être décelé dans la lymphe au bout de quarante minutes, alors qu'il n'apparaît dans le sang veineux qu'au bout de trois heures et demie. Field et Dinker, puis Rouvière et Valette ont pu confirmer ce fait. Si néanmoins celui-ci est certain pour les substances colloïdales, il semble que les matières minérales et matières organiques cristalloïdes passent beaucoup plus vite dans le sang que dans la lymphe.

La rapidité de passage dépend d'ailleurs de nombreux autres facteurs ; activité cellulaire, intensité de l'irrigation sanguine et surtout les facteurs pathologiques sur lesquels nous reviendrons par la suite.

En somme, pour en revenir à notre objet principal, la circulation lymphatique constitue une voie de drainage des liquides intercellulaires, une voie de dérivation branchée sur la circulation de retour, destinée sans doute à ralentir le déversement des déchets métaboliques dans la circulation générale.

CHAPITRE II

Régulation de la circulation lymphatique.

Nous avons vu, dans le chapitre précédent, que la lymphe résulte du drainage du liquide lacunaire. Nous avons vu aussi que l'intensité de ce drainage dépend d'un certain nombre de conditions qui peuvent être considérées comme les facteurs de la circulation lymphatique. Nous allons envisager rapidement ces facteurs, groupés schématiquement de la façon suivante :

- a) facteurs mécaniques ;
- b) facteurs fonctionnels locaux ;
- c) facteurs humoraux.

*
* *

Les facteurs mécaniques de la circulation lymphatique sont parmi les plus anciennement connus. La physiologie classique n'admettait qu'une cause de la progression de la lymphe, la « vis a tergo ». L'intervention de cette force qui pousse en quelque sorte

la lymphe devant elle, suppose que le liquide lacunaire exerce une poussée vers les capillaires lymphatiques. Cette force de poussée, ainsi que nous le verrons, est indépendante de la pression artérielle, de sorte que le cœur doit être *a priori* éliminé comme moteur de la « vis a tergo ». Il ne nous reste alors à supposer qu'une force physico-chimique, la pression osmotique. On arrive à celle-ci par élimination, mais on n'a aucune preuve directe en faveur de son intervention. Un argument indirect est la persistance de l'écoulement de la lymphe après la mort, phénomène étudié par Bainbridge, par Fodera et par Rouvière et Valette.

Ascher a insisté sur l'intervention des mouvements passifs et actifs des muscles qui environnent les vaisseaux lymphatiques dans la circulation de la lymphe. Selon Rouvière et Valette, ces derniers facteurs sont prépondérants dans la circulation lymphatique des membres, alors que la « vis a tergo » est le facteur essentiel dans la circulation lymphatique du tronc et de la tête.

Les gros troncs lymphatiques semblent posséder une innervation vasomotrice (Camus et Gley). Le canal thoracique serait innervé par le sympathique dorsal, mais rien n'indique que cette innervation joue un rôle important dans la régulation de la circulation.

*
* *

Nous avons déjà vu que le fonctionnement des organes joue un rôle important dans la production de

la lymphe à leur niveau. Un muscle qui se contracte, une glande qui sécrète sont le siège d'une production importante de lymphe (Bainbridge ; Barcroft et Kato ; Hamburger ; Moussu, etc.). Il semble logique d'admettre que les cellules qui travaillent rejettent plus de déchets métaboliques que les cellules au repos. Le mécanisme profond du phénomène est cependant encore imparfaitement connu. On ne sait pas quel est le rôle de l'hyperémie dont les organes sont le siège pendant leur travail. On ne sait pas non plus si la modification de l'innervation influence la production de la lymphe. Les travaux de Kajikawa et de Yamamoto ont donné à cet égard des résultats contradictoires. Il reste surtout probable que le travail cellulaire met en liberté des substances qui exercent une action lymphagogue. Citons à l'appui de cette hypothèse, l'expérience d'Errico. Cet auteur a injecté le sérum d'un chien tétanisé à un autre chien et a pu déterminer chez ce dernier une augmentation de l'écoulement de lymphe.

*
* *

Ceci nous amène à envisager la régulation humorale de la circulation lymphatique. Bien qu'on connaisse mal ces facteurs humoraux, il semble que leur rôle doit être considérable. Les agents humoraux qui ont un effet général sur l'organisme agissent peu sur la lymphogénèse et sur la circulation de la lymphe. Les recherches concernant l'action de l'hormone thy-

roïdienne et des hormones sexuelles n'ont donné aucun résultat notable.

Ce sont les hormones à action périphérique qui semblent influencer le plus la circulation lymphatique. Trois d'entre elles ont été particulièrement étudiées : l'insuline, l'hormone post-hypophysaire et l'adrénaline. L'insuline semble diminuer la circulation lymphatique (Petersen et Müller), sans qu'on sache exactement le mécanisme et la signification de ce fait.

L'hormone rétro-pituitaire exerce une action analogue, mais beaucoup plus puissante (Petersen et Hughes). L'injection de cette hormone peut déterminer un arrêt complet de l'écoulement lymphatique. Ce fait a été mis en relation avec l'action antidiurétique de l'hormone post-hypophysaire. Nous y reviendrons à ce propos.

L'action de l'adrénaline sur la circulation lymphatique a donné lieu à des travaux aboutissant à des résultats contradictoires. Selon Camus, l'adrénaline ralentit la circulation lymphatique. Par contre, Yanagawa, puis Petersen, Levinson et Hughes ont constaté un effet lymphagogue. En réalité, l'adrénaline semble pouvoir déterminer ces deux effets, mais successivement (Haynes).

En dehors des hormones des glandes endocrines, on insiste aujourd'hui sur un certain nombre d'autres substances ayant un rôle régulateur dans l'organisme. Il en est ainsi, en premier lieu, de l'acétylcholine, puis

de l'histamine et de la tyramine dont Loeper a montré le rôle dans l'organisme.

D'après Haynes et d'après Beznak, l'acétylcholine augmente l'écoulement de lymphe, mais d'une façon modérée. Par contre, l'histamine se montre une des substances lymphagogues les plus puissantes (Haynes, Rouvière et Valette). Notons à ce propos que Loeper et ses collaborateurs ont montré le rôle de cette substance dans la formation des œdèmes. Nous y reviendrons plus loin.

CHAPITRE III

Les médicaments lymphagogues.

Nous avons résumé dans les chapitres précédents les quelques rares données que l'on possède sur la formation de la lymphe, sur sa circulation et sur la régulation de ces processus. Nous allons envisager maintenant les agents médicamenteux qui peuvent stimuler la lymphogénèse et le cours de la lymphe.

Haidenhain qui étudia le premier ces médicaments leur a donné le nom de lymphagogues. Il a décrit des lymphagogues de première classe, de nature colloïdale et des lymphagogues de seconde classe, de nature cristalloïde. Cette classification n'a plus guère de raison d'être aujourd'hui, car nous savons qu'il existe des substances de structure cristalloïde qui agissent par le même mécanisme que les lymphagogues de première classe.

Il semble que toutes les substances médicamenteuses dont on connaît aujourd'hui l'action lymphagogue agissent sur la perméabilité vasculaire et parfois dans le sens inverse. On constate l'action lymphagogue aussi bien pour des substances qui

favorisent l'œdème que pour des substances diurétiques. Il y a là un paradoxe que nous chercherons à éclaircir par la suite.

Très schématiquement, nous pouvons décrire trois catégories de substances lymphagogues, en se basant sur leur mécanisme d'action probable :

- a) les agents modificateurs de la perméabilité cellulaire par lésions discrètes de certaines cellules ;
- b) agents augmentant la perméabilité vasculaire et déterminant ainsi un passage du plasma vers les tissus ;
- c) agents facilitant au contraire le passage du liquide lacunaire vers le sang et vers la lymphe.

*
* *

Les agents modificateurs de la perméabilité cellulaire comprennent tous les lymphagogues de première classe de Haidenhain. Leur type est la peptone. Haidenhain a constaté que l'injection intraveineuse de cette substance augmente considérablement l'écoulement de la lymphe. Starling a montré que cette action est due à un effet toxique de la peptone sur la cellule hépatique. Cet effet toxique est, selon Dale, la cause du choc peptonique. L'accélération du courant lymphatique ferait donc partie de la symptomatologie du choc peptonique. On peut rapprocher de l'action de la peptone, le choc anaphylactique qui

détermine aussi une accélération de la lymphe (Gebauer-Fuelnegg, Dragstedt et Mullenix).

Tout récemment, Feldberg et Kellaway ont montré que les venins de serpents agissent en formant avec la lécithine un composé hémolytique, la lysocithine (connue depuis les travaux de Delezenne et Fourneau) et cette substance, par son action toxique sur le foie exerçait une action lymphagogue.

*
* *

Ces mêmes auteurs ont montré que le venin de serpent, ainsi du reste que la peptone, déterminent la plupart de leurs manifestations en mettant en liberté de l'histamine dans le foie. Il n'est donc pas impossible qu'en dernière analyse c'est l'histamine elle-même qui est responsable de l'action lymphagogue des substances que nous avons envisagées plus haut. Le mode d'action de l'histamine est à cet égard assez bien connu. Dale et Laidlaw ont montré que cette substance augmente la perméabilité des capillaires, détermine une diminution de la masse sanguine et un passage du plasma vers le liquide lacunaire. L'augmentation de celui-ci augmente alors à son tour la pression de la lymphe et active la circulation lymphatique. L'action lymphagogue de l'acétylcholine, bien que moins intense, se produit sans doute par un mécanisme analogue. Notons que l'histamine et l'acétylcholine ont une action anti-diurétique tout comme l'hormone post-hypophysaire,

bien que cette dernière ait une action inverse sur la circulation lymphatique.

*
* *

Une troisième catégorie de substances lymphagogues comprend des agents qui sont tous diurétiques plus ou moins. Elle comprend non seulement les lymphagogues de deuxième classe de Haidenhain, mais aussi les bases puriques (caféine, théobromine) et les diurétiques mercuriels (Marfori et Chistoni).

Les lymphagogues de deuxième classe agissent par l'augmentation de la pression osmotique du sang qui détermine une attraction de liquide lacunaire dont le drainage se fera à la fois par la circulation sanguine et par la circulation lymphatique. Cette classe est constituée par des sels minéraux ou par du sucre en solution hypertonique.

Les diurétiques puriques et mercuriels agissent également en attirant le liquide interstitiel. Leur action lymphagogue précéderait l'action diurétique et constituerait ainsi la première phase d'un drainage général des liquides de l'organisme.

CHAPITRE IV

Troubles de la circulation lymphatique.

On discute depuis longtemps pour savoir si la circulation lymphatique constitue une voie de retour indispensable des liquides de l'organisme ou bien si elle peut être suppléée par la circulation sanguine. Pratiquement, cette question se réduit au problème suivant : la ligature des vaisseaux lymphatiques d'un membre détermine-t-elle l'œdème ou non.

Trois auteurs, Fischer, Ziegler et Le Calvé ont répondu négativement à cette question, mais leurs expériences ne semblent pas avoir été exécutées avec toute la rigueur désirable. En effet, ces auteurs ne semblent pas s'être rendu compte de la facilité avec laquelle la circulation lymphatique se rétablit par des voies collatérales. Rouvière et Valette ont montré que la résection de la voie lymphatique principale d'une patte de chien ou de lapin n'a pas d'effets durables car la circulation se rétablit au niveau des anastomoses et par régénération des vaisseaux et peut-être même des ganglions.

D'autres auteurs ont pu constater un œdème lorsqu'on a eu soin de faire une résection large des lymph-

phatiques. Laissons de côté les expériences anciennes de Ludwig, de Robin, de Th. Anger, car on peut leur objecter le manque d'asepsie qui a pu donner naissance à un œdème inflammatoire. Les travaux plus récents de Bodaert, de Vecchi et de Rouvière et Vallette sont à l'abri de cette critique. Ces auteurs ont pu provoquer l'œdème plus ou moins durable en n'intervenant que sur les lymphatiques.

Il existe d'ailleurs des arguments cliniques en faveur du rôle hydropigène de la stase lymphatique. L'argument le plus important est celui qui concerne l'éléphantiasis filarien. On sait que les filaires déterminent une obstruction des voies lymphatiques et donnent ainsi naissance à un œdème monstrueux qui est sans doute parmi les plus volumineux que l'on puisse rencontrer en clinique.

Les œdèmes chroniques rencontrés chez les cancéreux se produisent aussi sans doute par stase lymphatique. Ou bien cette stase est le résultat d'un envahissement cancéreux des voies lymphatiques, comme cela se voit dans le cancer du sein. Ou bien il peut s'agir d'une sclérose des vaisseaux et des ganglions lymphatiques, comme cela s'est vu dans une observation de Lenormant. Il en est de même des œdèmes du membre supérieur consécutifs à un curage ganglionnaire de l'aisselle. Si cet œdème n'est pas constant, c'est que des voies de suppléance s'établissent dans les parties molles du moignon de l'épaule et de la paroi postérieure de l'aisselle, ainsi qu'à travers le tissu cicatriciel du creux axillaire. Les chirurgiens

ont d'ailleurs remarqué que l'œdème était moins important et moins durable lorsque les muscles pectoraux furent conservés. Ils sont plus importants et deviennent chroniques aujourd'hui alors qu'on a l'habitude d'enlever toute la paroi antérieure de l'aisselle.

Le fait que ces œdèmes sont bien dus à une stase lymphatique est prouvé encore par l'argument thérapeutique. En effet, Handley, puis Walther ont réussi à vider certains œdèmes par drainage filiforme. En plaçant de longs fils de soie entre le membre œdématisé et une région voisine saine, le liquide lacunaire a pu filtrer par capillarité et l'œdème a diminué.

*
* *

Il est évident que dans des cas comme ceux que nous venons d'envisager, l'administration des lymphagogues aurait été non seulement inefficace, mais aurait même abouti à une exagération de l'œdème. Aussi, le moment est-il venu de parler des troubles non mécaniques de la circulation lymphatique. Ceux-ci se produisent certainement par un processus beaucoup plus complexe dont la connaissance n'est encore qu'à ses débuts.

Il n'est pas impossible, en effet, que la circulation lymphatique puisse être troublée sans qu'il y ait une interruption mécanique. Ce sont ces problèmes que nous allons étudier dans les derniers chapitres de ce travail.

CHAPITRE V

Œdèmes et lymphagogues.

Une question très importante se pose à propos des troubles de la circulation lymphatique, c'est le problème des œdèmes. Si l'oblitération mécanique des vaisseaux lymphatiques peut donner naissance à un œdème, il n'est pas impossible *a priori* qu'un trouble fonctionnel de la circulation dans ces vaisseaux ne puisse aboutir au même résultat.

Nous n'avons pu trouver dans la littérature aucune donnée directe concernant le drainage lymphatique des tissus envahis par de l'œdème. C'est donc une hypothèse pure et simple que d'admettre que le courant lymphatique est diminué au cours de l'œdème. Si ce fait est exact, on peut essayer de comprendre certains œdèmes en admettant à leur base un trouble de la circulation lymphatique.

En 1927, dans un rapport au Congrès de Médecine, Langeron distinguait quatre facteurs possibles de formation des œdèmes :

1° La pression engendrée par le cœur et s'exerçant en fin de compte sur les parois capillaires de dedans en dehors, il nous semble que ce facteur seul ne peut

en aucun cas être tenu responsable des œdèmes puisqu'il existe de gros œdèmes avec hypotension artérielle, comme il y a de très fortes hypertensions sans œdème.

2° La pression osmotique des protéines commande la répartition de l'eau entre le plasma sanguin et le liquide lacunaire. A l'état normal, cette pression osmotique étant plus grande dans le plasma sanguin, il n'y a pas de rétention d'eau dans les tissus.

3° L'hydrophilie des tissus, dépendant d'un grand nombre de facteurs, tels que leur concentration en certains ions, leur teneur en lipoides, etc., maintient ces tissus en un état d'hydratation défini, considéré comme normal. Si cette hydrophilie vient à augmenter, les tissus retiennent de l'eau.

4° L'état de la paroi capillaire détermine la perméabilité vasculaire plus ou moins grande, conditionnant le passage du liquide de la circulation sanguine jusqu'aux tissus.

On voit qu'il n'y a guère de place dans ces facteurs pour une éventuelle perturbation de la circulation lymphatique. On suppose que l'œdème est dû à ce que le sang veineux n'effectue pas un drainage suffisant grâce à l'intervention de l'une des conditions mentionnées ci-dessus.

Nous avons vu cependant que, malgré une circulation sanguine intacte, la seule suppression de la circulation lymphatique suffit pour déterminer des œdèmes importants.

Mis à part les œdèmes néphrétiques, on peut alors supposer un trouble de la formation de la lymphe à l'origine des imbibitions tissulaires. Nous avons cherché à analyser au cours d'un des chapitres précédents ce que pouvait être cette force de poussée du courant lymphatique que l'on appelle la « vis à tergo ». Nous avons pensé qu'il pouvait s'agir de la poussée du liquide lacunaire vers les capillaires lymphatiques. Nous avons vu en effet que les capillaires lymphatiques étaient plus perméables que les capillaires sanguins, la poussée du liquide lacunaire s'exerce donc plus facilement sur les premiers que sur les derniers.

On peut alors admettre que l'œdème peut prendre naissance lorsque la pression du liquide lacunaire sur les capillaires lymphatiques s'abaisse ou même devient nulle. Cette modification peut tenir à une chute de la pression osmotique du liquide lacunaire, subordonnée à sa composition chimique (teneur en certains ions minéraux, en lipoides, en protéines, etc.).

Peut-on modifier ces facteurs de la circulation lymphatique et combattre ainsi l'œdème ? Mandru pense que presque tous les œdèmes se produisent par un trouble de la circulation lymphatique et l'on ne les réduit qu'en corrigeant ce trouble : « Je crois que tout ce qui filtre au niveau des capillaires ne retourne dans le courant sanguin que par le canal thoracique et la grande veine lymphatique. »

On peut chercher dès lors à diminuer les œdèmes par des lymphagogues. Pour cela, il faut faire une

distinction capitale entre les lymphagogues qui agissent par une augmentation de la perméabilité cellulaire ou de la perméabilité des capillaires sanguins et entre ceux qui agissent en provoquant une hydrémie par attraction de l'eau du liquide lacunaire. Les deux premiers groupes de lymphagogues, au lieu de diminuer les œdèmes, les augmenteraient au contraire. Ils ne peuvent exercer leur effet lymphagogue qu'en augmentant d'abord la quantité de liquide lacunaire. Le troisième groupe, au contraire, commence dès le début à attirer l'eau tissulaire, détermine une dilution du sang qui aboutira nécessairement à l'élimination du surplus d'eau par la voie rénale.

CHAPITRE VI

Action diurétique et action lymphagogue.

Nous avons vu plus haut qu'un certain nombre de substances à action lymphagogue sont en même temps des diurétiques. On peut mentionner dans ce groupe les diurétiques dérivés de la purine (théobromine, caféine) et les diurétiques mercuriels. Il est curieux de constater que ces diurétiques sont généralement classés dans la catégorie des diurétiques rénaux. Cependant, comme le dit Loeper, aucun diurétique n'est doué d'une action exclusive : « Les diurétiques mercuriels semblent agir avant tout par irritation rénale, mais ils touchent aussi d'autres organes, comme le foie et d'autres tissus, comme le tissu interstitiel. »

Il nous semble donc que l'existence chez un même corps d'une action lymphagogue et d'une action diurétique ne doit pas être considérée comme une simple coïncidence, mais qu'on peut admettre qu'une telle substance est diurétique, en partie du moins, précisément grâce à son action lymphagogue.

D'après Pick, il n'existe pas d'action diurétique sans une hydrémie préalable. Or, quelle action peut

déterminer mieux une hydrémie que l'action lymphagogue ? La lymphe, moins concentrée en tout que le plasma, dilue ce dernier et détermine une hydrémie proportionnelle à la rapidité de son déversement dans la circulation sanguine. On peut donc dire que les lymphagogues sont des agents de la dilution sanguine. Cependant, seuls les lymphagogues du dernier groupe (cristalloïdes en solution hypertonique, bases puriques, diurétiques mercuriels, etc.) ont cet effet, car ceux des deux premiers groupes compensent l'hydrémie par une perte d'eau qui se produit au niveau des capillaires sanguins à perméabilité augmentée.

Si l'action lymphagogue des solutions hypertoniques de cristalloïdes s'explique par une attraction de l'eau tissulaire, celle des bases puriques et des composés mercuriels reste encore mystérieuse. S'agirait-il de la formation de substances complexes déplaçant l'équilibre osmotique, de manière à rétablir la poussée de liquide lacunaire que nous avons mise à la base de la pression lymphatique dite « vis a tergo » ? Selon Hukuda et Takeyanagi, certains nucléoprotéides augmenteraient la pression de l'écoulement lymphatique. Or, on sait que les bases puriques sont des dérivés des nucléoprotéides.

L'explication du fait reste encore obscure, mais il n'en reste pas moins vrai qu'il doit y avoir des rapports entre l'action lymphagogue et l'action diurétique. Ce rapport s'explique très simplement par le fait qu'il existe au cours de certains œdèmes un

trouble profond de la circulation lymphatique. Ceci permet de supposer que l'on peut combattre les œdèmes en supprimant ce trouble. Cette théorie n'exclut pas l'origine rénale de certains œdèmes, car il est possible que les troubles de l'élimination rénale modifient la pression osmotique du plasma et des liquides lacunaires, cette pression osmotique étant normalement la base même de la circulation lymphatique.

CONCLUSIONS

1° Les cellules de l'organisme baignent dans le liquide lacunaire qui constitue l'intermédiaire entre le sang et les cellules, le milieu dans lequel se font les échanges nutritifs. Le drainage du liquide lacunaire est assuré par la circulation veineuse, mais surtout par la circulation lymphatique. Bien que l'étude de celle-ci soit singulièrement négligée, nous pensons qu'elle joue un rôle important dans certains processus pathologiques.

2° On connaît mal les divers facteurs de la circulation lymphatique. Sa cause essentielle semble être la « vis a tergo » qui est sans doute conditionnée par la pression osmotique du liquide lacunaire. Il ne semble pas en effet que la pression sanguine joue un rôle quelconque dans la poussée de la lymphe.

3° On connaît un certain nombre de substances médicamenteuses qui accélèrent la circulation lymphatique. Abandonnant la classification de Haidenhain, nous avons décrit trois groupes de médicaments lymphagogues :

- a) Action par augmentation de la perméabilité cellulaire due à un effet toxique (peptone).
- b) Action par augmentation de la perméabilité capillaire (histamine).
- c) Action par augmentation de la poussée du liquide lacunaire (solutions cristalloïdes hypertoniques, bases puriques).

4° Il semble démontré que la seule suppression de la circulation lymphatique peut, malgré une circulation veineuse intacte, déterminer un œdème. Il n'est pas impossible alors que certains œdèmes soient dus à un trouble profond diminuant la poussée lymphatique. Si cette dernière est la conséquence d'une modification de la pression osmotique des liquides de l'organisme, les œdèmes peuvent être déterminés par une suppression de la « vis a tergo ».

5° Il est donc logique de préconiser une médication lymphagogue pour combattre les œdèmes. Il se trouve d'ailleurs que des diurétiques puissants, comme la théobromine et certains dérivés mercuriels, ont en même temps une action lymphagogue.

Vu : le Président de la thèse,
M. LOEPER.

Vu : le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris :

A. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD. — *Système lacunaire. Traité de Physiologie de Roger et Binet*, t. 7, p. 351.
- ASHER et BUSCH. — *Zeitschft. f. Biol.*, 1900, t. 43, p. 333.
- BAINBRIDGE. — *Journ. of Physiol.*, 1901, t. 26, p. 709, 1902, t. 28, p. 204, 1906, t. 34, p. 275.
- BARCROFT et KATO. — *Transact. Royal Soc. London*, 1916, t. 207, p. 149.
- BODAERT. — *Bull. Acad. Royal Méd. Belgique*, 1904, t. 18, p. 477, 1908, t. 22, p. 492.
- CAMUS. — *C. R. Soc. Biol.*, 1904, t. 56, p. 552.
- CAMUS et GLEY. — *C. R. Acad. des Sc.*, 1895, t. 120, p. 747.
- DALE et LAIDLAW. — *Journ. of Physiol.*, 1919/1919, t. 52, p. 355.
- ERRICO. — *Arch. internat. Physiol.*, 1905, t. 3, p. 168.
- FELDBERG et KELLAWAY. — *Journal of Physiol.*, 1938/1939, t. 94, p. 187.
- FIELD et DRINKER. — *Amer. Journ. of Physiol.*, 1931, t. 97, p. 40, t. 98, p. 378.
- FISCHER. — *Kolloïdchem. Beihefte*, 1909/1910, t. 1, p. 93.
- FODERA. — *Arch. Ital., de Biol.*, 1907, t. 48, p. 289, 1908, t. 49, p. 194.
- GEBAUER-FUELNEGG, DRAGSTEDT et MULLENIX. — *Proc. Soc. expér. Biol. et Med.*, 1932, t. 29, p. 1084.
- HAMBURGER. — *Zeitschrift f. Biol.*, 1893, t. 30, p. 143.

- HANDLEY. — *Lancet*, 1909, p. 31 et 543.
- HAYNES. — *Amer. Journ. of Physiol.*, 1932, t. 101, p. 612.
- HEIDENHAIN. — *Pflügers Arch.*, 1891, t. 49, p. 209.
- KUKUDA et TAKEYANAGI. — *Nagoya Journ. Med. Soc.*, 1933, t. 7, p. 75.
- KAJIKAWA. — *Biochem. Ztschft.*, 1922, t. 133, p. 391.
- LANDIS. — *Amer. Journ. Physiol.*, 1927, t. 82, p. 217.
- LANGERON. — *Congrès fr. de Méd.* 1927.
- LE CALVE. — *Gaz. des Hôpitaux*, 1921, n° 96.
- LENORMANT. — *Soc. nat. Chir.*, 1920, t. 46, p. 1212.
- LEWIS. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1921, t. 76, p. 1342.
- LOEPER. — *Progrès Méd.*, 15 nov. 1930. *Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1938, t. 54, p. 550.
- LOEPER, MOUGEOT et PARROD. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. 118, p. 405.
- MANDRU. — *Paris Méd.*, 12 sept. 1931.
- MARFORI et CHISTONI. — *Arch. internat. Physiol.*, 1913, t. 13, p. 379. *Arch. di Fisiol.*, 1933, p. 447.
- MOUSSU. — *C. R. Soc. Biol.*, 1900, t. 52, p. 541.
- PETERSEN et HUGHES. — *Journ. biol. Chem.*, 1925, t. 66, p. 229 ; *Journal of Pharmacol.*, 1925, t. 25, p. 137.
- PETERSEN LEVINSON et HUGHES. — *Journ. of Immunol.*, 1923, t. 8, p. 323.
- PETERSEN et MULLER. — *Ztschft. exper. Med.*, 1927, t. 54, p. 415.
- ROUVIÈRE et VALETTE. — *Physiologie du système lymphatique*. Paris, Masson, 1937. ,
- STARLING. — *Journ. of Physiol.*, 1895, t. 17, p. 31.
- VECCHI. — *Mitt. Grenzgeb. Med. U. Chir.* 1911, t. 23, p. 42.
- YANAGAWA. — *Journ. of Pharmacol.*, 1916, t. 9, p. 75.
-

3186. — Imp. de la Fac. de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 6-1939
